

**カイプロリス点滴静注用 10mg、
カイプロリス点滴静注用 40 mgに係る
医薬品リスク管理計画書**

本資料に記載された情報に係る権利及び内容についての責任は小野薬品工業株式会社にありま
す。当該情報を適正使用以外の営利目的に利用することはできません。

小野薬品工業株式会社

カiproリス点滴静注用 10mg、カiproリス点滴静注用 40 mg に係る
医薬品リスク管理計画書（RMP）の概要

販売名	カiproリス点滴静注用10mg カiproリス点滴静注用40mg	有効成分	カルフィルズミブ
製造販売業者	小野薬品工業株式会社	薬効分類	87429
提出年月		令和3年7月	

1.1. 安全性検討事項

【重要な特定されたリスク】	頁	【重要な潜在的リスク】	頁	【重要な不足情報】	頁
心障害（心不全、心筋梗塞、QT延長、心膜炎、心嚢液貯留）	4	消化管穿孔	14	該当なし	15
間質性肺疾患	5	脳症	15		
肺高血圧症	6				
高血圧・高血圧クレーゼ	7				
急性腎障害	7				
腫瘍崩壊症候群	8				
Infusion reaction	8				
出血	9				
血液毒性	10				
静脈血栓塞栓症	10				
肝不全・肝機能障害	11				
血栓性微小血管症	12				
感染症	12				
可逆性後白質脳症症候群	13				

1.2. 有効性に関する検討事項

使用実態下での再発又は難治性の多発性骨髄腫患者における有効性	15頁		
--------------------------------	-----	--	--

↓上記に基づく安全性監視のための活動

↓上記に基づくリスク最小化のための活動

2. 医薬品安全性監視計画の概要	頁
通常の医薬品安全性監視活動	16
追加の医薬品安全性監視活動	
再発又は難治性の多発性骨髄腫患者における使用成績調査（全例調査）	16
再発又は難治性の多発性骨髄腫患者を対象とした製造販売後臨床試験（20160275）	17
3. 有効性に関する調査・試験の計画の概要	頁
再発又は難治性の多発性骨髄腫患者における使用成績調査（全例調査）	18

4. リスク最小化計画の概要	頁
通常のリスク最小化活動	19
追加のリスク最小化活動	
医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成・提供	19

各項目の内容はRMPの本文でご確認下さい。

医薬品リスク管理計画書

令和3年7月29日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構理事長 殿

住所：大阪市中央区久太郎町1丁目8番2号

氏名：小野薬品工業株式会社

代表取締役社長 相良 暁

標記について次のとおり提出します。

品目の概要			
承認年月日	2016年7月4日	薬効分類	87429
再審査期間	10年	承認番号	①22800AMX00429000 ②22800AMX00430000
国際誕生日	2012年7月20日		
販売名	①カイプロリス点滴静注用10mg ②カイプロリス点滴静注用40mg		
有効成分	カルフィルゾミブ		
含量及び剤型	①1バイアル中にカルフィルゾミブ 10mg を含有する注射剤 ②1バイアル中にカルフィルゾミブ 40mg を含有する注射剤		
用法及び用量	<p>〈レナリドミド及びデキサメタゾン併用〉</p> <p>通常、成人には1日1回、本剤を1、2、8、9、15及び16日目に点滴静注し、12日間休薬する。この28日間を1サイクルとし、12サイクルまで投与を繰り返す。13サイクル以降は、1日1回、1、2、15及び16日目に本剤を点滴静注し、12日間休薬する。本剤の投与量はカルフィルゾミブとして、1サイクル目の1及び2日目のみ20mg/m²（体表面積）、それ以降は27mg/m²（体表面積）とし、10分かけて点滴静注する。なお、患者の状態により適宜減量する。</p> <p>〈デキサメタゾン併用〉</p> <p>週2回投与の場合：</p> <p>通常、成人には1日1回、本剤を1、2、8、9、15及び16日目に点滴静注し、12日間休薬する。この28日間を1サイクルとし、投与を繰り返す。本剤の投与量はカルフィルゾミブとして、1サイクル目の1及び2日目のみ20mg/m²（体表面積）、それ以降は56mg/m²（体表面積）とし、30分かけて点滴静注する。な</p>		

	<p>お、患者の状態により適宜減量する。</p> <p>週1回投与の場合：</p> <p>通常、成人には1日1回、本剤を1、8及び15日目に点滴静注し、13日間休薬する。この28日間を1サイクルとし、投与を繰り返す。本剤の投与量はカルフィルゾミブとして、1サイクル目の1日目のみ20mg/m²（体表面積）、それ以降は70mg/m²（体表面積）とし、30分かけて点滴静注する。なお、患者の状態により適宜減量する。</p>
効能又は効果	再発又は難治性の多発性骨髄腫
承認条件	<ol style="list-style-type: none"> 1.医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。 2.国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。
備考	<ul style="list-style-type: none"> ・2017年5月18日承認事項一部変更承認：再発又は難治性の多発性骨髄腫の用法・用量（デキサメタゾン併用週2回投与）の変更 ・2019年11月22日承認事項一部変更承認：再発又は難治性の多発性骨髄腫の用法・用量（デキサメタゾン併用週1回投与）の変更

変更の履歴

前回提出日：2020年11月27日

変更内容の概要：

①「2. 医薬品安全性監視計画の概要」及び「5.1 医薬品安全性監視計画の一覧」

再発又は難治性の多発性骨髄腫患者を対象とした製造販売後臨床試験（20160275）の症例数に関する修正

変更理由：

①製造販売後臨床試験への移行症例数を正確に記載するため

1. 医薬品リスク管理計画の概要

1.1 安全性検討事項

重要な特定されたリスク	
心障害（心不全、心筋梗塞、QT 延長、心膜炎、心嚢液貯留）	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <p>ラット、サル、ウサギへの単回又は反復投与において死亡した動物で心嚢液貯留が認められた。一部の動物では心嚢液貯留に加え、心膜炎を示唆する変化（心膜の水腫、肥厚及び変色など）が認められた。</p> <ul style="list-style-type: none">・心不全※ <p>再発又は難治性の多発性骨髄腫患者を対象とした海外第Ⅲ相試験（PX-171-009）の本剤、レナリドミド及びデキサメタゾン（CLd）併用群、国際共同第Ⅲ相試験（2011-003）の本剤及びデキサメタゾン併用群（Cd）、国際共同第Ⅲ相試験（20140355）の Cd 併用週一回投与群、CLd 併用療法による国内第Ⅰ相試験（ONO-7057-05）並びに国際共同第Ⅲ相試験（20160275）の本剤、デキサメタゾン及びダラツムマブ併用群（CdD）の併合解析（以下、併合解析）において、心不全に関連する副作用が 4.3%（61/1427 例）に認められ、このうち Grade3 以上が 2.6%（37/1427 例）、重篤例が 2.1%（30/1427 例）に認められた。</p> <p>※ 心不全に関連する有害事象として、MedDRA SMQ（MedDRA/J）の「心不全（狭域）」に該当する PT を集計した。</p> <ul style="list-style-type: none">・心筋梗塞 <p>併合解析において、心筋梗塞に関連する副作用が 1.5%（21/1427 例）に認められ、このうち Grade3 以上が 0.9%（13/1427 例）、重篤例が 0.8%（12/1427 例）に認められた。</p> <ul style="list-style-type: none">・QT 延長 <p>併合解析において、QT 延長に関連する副作用が 0.7%（10/1427 例）に認められ、このうち Grade3 以上が 0.3%（4/1427 例）、重篤例が 0.4%（5/1427 例）に認められた。死亡例は 2 例に認められた。</p> <p>本剤が QTc 間隔に及ぼす影響について検討した結果、十二誘導心電図検査での最大 QTc 値が 500ms を超えた、又はベースラインからの QTc 値の変化量が 60ms を超えた患者は、PX-171-009 試験の CLd 群及びレナリドミド及びデキサメタゾン併用群（Ld）ではそれぞれ 17.1%（67/392 例）及び 10.5%（41/389 例）であり、ONO-7057-05 試験では 3.8%（1/26 例）であった。</p> <ul style="list-style-type: none">・心膜炎 <p>併合解析において、心膜炎に関連する副作用は認められなかったが、実施中又は実施済みの国内外の全ての臨床試験及び海外の製造販売後の使用経験（2015 年 5 月 26 日データカットオフ）において、重篤な心膜炎に関連する副作用は 2 例に認められた。</p> <ul style="list-style-type: none">・心嚢液貯留

	<p>併合解析において、心嚢液貯留に関連する副作用が 0.1% (1/1427 例) に認められた。 Grade3 以上は認められず、重篤例が 0.1% (1/1427 例) に認められた。</p> <p>実施中又は実施済みの国内外の全ての臨床試験及び海外の製造販売後の使用経験 (2015 年 5 月 26 日データカットオフ) において、重篤な心嚢液貯留に関連する副作用は 7 例に認められた。</p>
	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 通常の医薬品安全性監視活動 ・ 追加の医薬品安全性監視活動 使用成績調査 (重点調査項目として設定) <p>【選択理由】</p> <p>製造販売後における心障害の発現状況及び発現事象の特徴を把握するため。</p>
	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 通常のリスク最小化活動として添付文書の「特定の背景を有する患者に関する注意」、「重要な基本的注意」、「重大な副作用」の項及び患者向医薬品ガイドに記載して注意喚起する。 ・ 追加のリスク最小化活動 医療従事者向け資材 (適正使用ガイド) の作成、提供 <p>【選択理由】</p> <p>臨床試験等の心障害に関する情報を医療関係者に提供し、適正使用に関する理解を促すため。</p>
<p>間質性肺疾患</p>	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <p>併合解析において、間質性肺疾患*に関連する副作用が 1.1% (16/1427 例) に認められ、このうち Grade3 以上が 1.0% (14/1427 例)、重篤例が 0.9% (13/1427 例) に認められた。死亡例は 3 例に認められた。</p> <p>実施中又は実施済みの国内外の全ての臨床試験及び海外の製造販売後の使用経験 (2016 年 2 月 17 日データカットオフ) において、重篤な間質性肺疾患に関連する副作用が 48 例に認められ、3 例以上認められた事象の内訳は、肺臓炎 16 例、急性呼吸窮迫症候群 13 例、間質性肺疾患及び肺浸潤各 5 例であった。このうち死亡に至った間質性肺疾患は 6 例に認められ、内訳は、急性呼吸窮迫症候群 3 例、間質性肺疾患、肺臓炎及び肺毒性各 1 例であった。</p> <p>※ 間質性肺疾患 に関連する有害事象として、MedDRA SMQ (MedDRA/J) の「間質性肺疾患 (広域)」に該当する PT を集計した。</p>

	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・通常の医薬品安全性監視活動 ・追加の医薬品安全性監視活動 使用成績調査（重点調査項目として設定） <p>【選択理由】</p> <p>製造販売後における間質性肺疾患の発現状況及び発現事象の特徴を把握するため。</p> <hr/> <p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・通常のリスク最小化活動として添付文書の「重大な副作用」の項及び患者向医薬品ガイドに記載して注意喚起する。 ・追加のリスク最小化活動 医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成、提供 <p>【選択理由】</p> <p>臨床試験の間質性肺疾患に関する情報を医療関係者に提供し、適正使用に関する理解を促すため。</p>
<p>肺高血圧症</p>	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <p>併合解析において、肺高血圧症*に関連する副作用が 0.9%（13/1427 例）に認められ、このうち Grade3 以上が 0.4%（6/1427 例）、重篤例が 0.7%（10/1427 例）に認められた。実施中又は実施済みの国内外の全ての臨床試験及び海外の製造販売後の使用経験（2016 年 2 月 17 日データカットオフ）において、重篤な肺高血圧症に関連する副作用は、臨床試験では 12 例に認められた。内訳は肺高血圧症 10 例、右室不全及び肺動脈性肺高血圧症各 1 例であり、肺高血圧症との確定診断に至った例が 3 例認められた。</p> <p>※ 肺高血圧症に関連する有害事象として、MedDRA SMQ（MedDRA/J）の「肺高血圧症（狭域）」に該当する PT を集計した。</p> <hr/> <p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・通常の医薬品安全性監視活動 ・追加の医薬品安全性監視活動 使用成績調査（重点調査項目として設定） <p>【選択理由】</p> <p>製造販売後における肺高血圧症の発現状況及び発現事象の特徴を把握するため。</p> <hr/> <p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・通常のリスク最小化活動として添付文書の「重大な副作用」の項及び患者向医薬品ガイドに記載して注意喚起する。 ・追加のリスク最小化活動

	<p>医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成、提供</p> <p>【選択理由】</p> <p>臨床試験等の肺高血圧症に関する情報を医療関係者に提供し、適正使用に関する理解を促すため。</p>
<p>高血圧・高血圧クリーゼ</p>	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <p>併合解析において、高血圧・高血圧クリーゼに関連する副作用が 14.5%（207/1427 例）に認められ、このうち Grade3 以上が 5.8%（83/1427 例）、重篤例が 0.2%（3/1427 例）に認められた。</p> <p>実施中又は実施済みの国内外の全ての臨床試験及び海外の製造販売後の使用経験（2016 年 2 月 17 日データカットオフ）において、重篤な高血圧・高血圧クリーゼに関連する副作用が 59 例に認められ、主な事象の内訳は高血圧 40 例、高血圧クリーゼ 8 例、血圧上昇 7 例、高血圧緊急症及び高血圧性脳症各 1 例であった。</p> <p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 通常 of 医薬品安全性監視活動 ・ 追加 of 医薬品安全性監視活動 <p>使用成績調査（重点調査項目として設定）</p> <p>【選択理由】</p> <p>製造販売後における高血圧・高血圧クリーゼの発現状況及び発現事象の特徴を把握するため。</p> <p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 通常 of リスク最小化活動として添付文書の「重大な副作用」の項及び患者向医薬品ガイドに記載して注意喚起する。 ・ 追加 of リスク最小化活動 <p>医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成、提供</p> <p>【選択理由】</p> <p>臨床試験等の高血圧・高血圧クリーゼに関する情報を医療関係者に提供し、適正使用に関する理解を促すため。</p>
<p>急性腎障害</p>	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <p>併合解析において、急性腎障害に関連する副作用が 3.2%（45/1427 例）に認められ、このうち Grade3 以上が 1.1%（15/1427 例）、重篤例が 0.9%（13/1427 例）に認められた。</p> <p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 通常 of 医薬品安全性監視活動

	<p>・追加の医薬品安全性監視活動 使用成績調査（重点調査項目に「腎障害」として設定）</p> <p>【選択理由】 臨床試験において、急性腎障害以外の腎障害も認められていたことから、重点調査項目は、腎障害として設定し、製造販売後における腎障害の発現状況及び発現事象の特徴を把握するため。</p>
	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・通常のリスク最小化活動として添付文書の「重大な副作用」の項及び患者向医薬品ガイドに記載して注意喚起する。 ・追加のリスク最小化活動 医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成、提供 <p>【選択理由】 臨床試験の急性腎障害に関する情報を医療関係者に提供し、適正使用に関する理解を促すため。</p>
腫瘍崩壊症候群	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <p>併合解析において、腫瘍崩壊症候群に関連する副作用が1.0%（14/1427例）に認められ、このうちGrade3以上が0.9%（13/1427例）、重篤例が0.6%（9/1427例）に認められた。死亡例は1例に認められた。</p>
	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・通常 of 医薬品安全性監視活動 ・追加の医薬品安全性監視活動 使用成績調査（重点調査項目として設定） <p>【選択理由】 製造販売後における腫瘍崩壊症候群の発現状況及び発現事象の特徴を把握するため。</p>
	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・通常のリスク最小化活動として添付文書の「重要な基本的注意」及び「重大な副作用」の項及び患者向医薬品ガイドに記載して注意喚起する。 ・追加のリスク最小化活動 医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成、提供 <p>【選択理由】 臨床試験の腫瘍崩壊症候群に関する情報を医療関係者に提供し、適正使用に関する理解を促すため。</p>
Infusion reaction	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p>

	<p>併合解析において、 Infusion reaction に関連する副作用が 23.2% (331/1427 例) に認められ、このうち Grade3 以上が 2.5% (36/1427 例)、重篤例が 0.7% (10/1427 例) に認められた。</p>
	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 通常の医薬品安全性監視活動 ・ 追加の医薬品安全性監視活動 <p>使用成績調査（重点調査項目として設定）</p> <p>【選択理由】</p> <p>製造販売後における Infusion reaction の発現状況及び発現事象の特徴を把握するため。</p>
	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 通常のリスク最小化活動として添付文書の「重要な基本的注意」、「重大な副作用」の項及び患者向医薬品ガイドに記載して注意喚起する。 ・ 追加のリスク最小化活動 <p>医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成、提供</p> <p>【選択理由】</p> <p>臨床試験の Infusion reaction に関する情報及び臨床試験における Infusion reaction の軽減を目的としたデキサメタゾン投与に関する情報を医療関係者に提供し、適正使用に関する理解を促すため。</p>
<p>出血</p>	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <p>併合解析において、 出血に関連する副作用が 3.9% (56/1427 例) に認められ、このうち Grade3 以上が 0.7% (10/1427 例)、重篤例が 0.7% (10/1427 例) に認められた。死亡例は 1 例に認められた。</p> <p>実施中又は実施済みの国内外の全ての臨床試験及び海外の製造販売後の使用経験（2016 年 2 月 17 日データカットオフ）において、重篤な出血に関連する副作用が 103 例に認められ、3 例以上認められた主な事象の内訳は胃腸出血 14 例、頭蓋内出血 8 例、鼻出血 7 例、直腸出血 6 例、上部消化管出血及び喀血各 5 例、硬膜下血腫、脳出血及び吐血各 4 例、くも膜下出血及び血尿各 3 例であった。このうち死亡に至った出血は 15 例に認められ、主な事象の内訳は、頭蓋内出血 6 例、くも膜下出血及び硬膜下血腫各 2 例、胃腸出血、吐血及び脳出血各 1 例であった。</p>
	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 通常の医薬品安全性監視活動 ・ 追加の医薬品安全性監視活動 <p>使用成績調査（重点調査項目として設定）</p>

	<p>【選択理由】 製造販売後における出血の発現状況及び発現事象の特徴を把握するため。</p> <p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・通常のリスク最小化活動として添付文書の「重大な副作用」の項及び患者向医薬品ガイドに記載して注意喚起する。 ・追加のリスク最小化活動 医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成、提供 <p>【選択理由】 臨床試験等の出血に関する情報を医療関係者に提供し、適正使用に関する理解を促すため。</p>
血液毒性	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由： 併合解析において、血液毒性に関連する副作用が41.6%（594/1427例）に認められ、このうち Grade3 以上が 26.6%（380/1427例）、重篤例が 2.7%（39/1427例）に認められた。</p> <p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・通常 of 医薬品安全性監視活動 ・追加 of 医薬品安全性監視活動 使用成績調査（重点調査項目として設定） <p>【選択理由】 製造販売後における血液毒性の発現状況及び発現事象の特徴を把握するため。</p> <p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・通常のリスク最小化活動として、添付文書の「重要な基本的注意」、「重大な副作用」の項及び患者向医薬品ガイドに「骨髄抑制」を記載して注意喚起する。 ・追加のリスク最小化活動 医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成、提供 <p>【選択理由】 臨床試験の血液毒性に関する情報を医療関係者に提供し、適正使用に関する理解を促すため。</p>
静脈血栓塞栓症	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由： 併合解析において、静脈血栓塞栓症に関連する副作用が 5.9%（84/1427例）に認められ、このうち Grade3 以上が 2.3%（33/1427例）、重篤例が 2.4%（34/1427例）に認められた。1.0%以上に認められた主な重篤な静脈血栓塞栓症は、肺塞栓症 1.5%（21/1427例）</p>

	<p>であった。</p> <p>実施中又は実施済みの国内外の全ての臨床試験及び海外の製造販売後の使用経験（2016年2月17日データカットオフ）において、重篤な静脈血栓塞栓症に関連する副作用が104例に認められ、3例以上認められた事象の内訳は肺塞栓症61例及び深部静脈血栓症30例であった。このうち死亡に至った静脈血栓塞栓症は肺塞栓症3例に認められた。</p>
	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・通常の医薬品安全性監視活動 ・追加の医薬品安全性監視活動 使用成績調査（重点調査項目として設定） <p>【選択理由】</p> <p>製造販売後における静脈血栓塞栓症の発現状況及び発現事象の特徴を把握するため。</p> <p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・通常のリスク最小化活動として添付文書の「重大な副作用」の項及び患者向医薬品ガイドに記載して注意喚起する。 ・追加のリスク最小化活動 医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成、提供 <p>【選択理由】</p> <p>臨床試験の静脈血栓塞栓症に関する情報を医療関係者に提供し、適正使用に関する理解を促すため。</p>
肝不全・肝機能障害	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <p>併合解析において、肝不全・肝機能障害に関連する副作用が8.1%（115/1427例）に認められ、このうちGrade3以上が3.5%（50/1427例）、重篤例が0.6%（8/1427例）に認められた。また、肝不全・肝機能障害のうち、肝不全に関連する副作用は、0.8%（11/1427例）に認められ、このうちGrade3以上が0.5%（7/1427例）、重篤例が0.1%（2/1427例）に認められた。重篤な肝不全の内訳は、肝不全及び肝細胞損傷各0.1%（1/1427例）であった。</p>
	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・通常の医薬品安全性監視活動 ・追加の医薬品安全性監視活動 使用成績調査（重点調査項目として設定） <p>【選択理由】</p> <p>製造販売後における肝不全・肝機能障害の発現状況及び発現事象の特徴を把握するため。</p>

	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 通常のリスク最小化活動として添付文書の「重要な基本的注意」、「重大な副作用」の項及び患者向医薬品ガイドに記載して注意喚起する。 ・ 追加のリスク最小化活動 医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成、提供 <p>【選択理由】</p> <p>臨床試験の肝不全・肝機能障害に関する情報を医療関係者に提供し、適正使用に関する理解を促すため。</p>
<p>血栓性微小血管症</p>	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <p>併合解析において、血栓性微小血管症に関連する副作用が 0.4%（6/1427 例）に認められ、このうち Grade3 以上が 0.4%（5/1427 例）、重篤例が 0.4%（6/1427 例）に認められた。</p> <p>実施中又は実施済みの国内外の全ての臨床試験及び海外の製造販売後の使用経験（2016 年 2 月 17 日データカットオフ）において、重篤な血栓性微小血管症に関連する副作用が 32 例に認められ、内訳は血栓性微小血管症 12 例、血栓性血小板減少性紫斑病 11 例及び溶血性尿毒症症候群 9 例であった。このうち死亡に至った血栓性微小血管症は血栓性血小板減少性紫斑病 1 例に認められた。</p> <p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 通常 of 医薬品安全性監視活動 ・ 追加 of 医薬品安全性監視活動 使用成績調査（重点調査項目として設定） <p>【選択理由】</p> <p>製造販売後における血栓性微小血管症の発現状況及び発現事象の特徴を把握するため。</p> <p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 通常 of リスク最小化活動として添付文書の「重大な副作用」の項及び患者向医薬品ガイドに記載して注意喚起する。 ・ 追加 of リスク最小化活動 医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成、提供 <p>【選択理由】</p> <p>臨床試験等の血栓性微小血管症に関する情報を医療関係者に提供し、適正使用に関する理解を促すため。</p>
<p>感染症</p>	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <p>併合解析において、感染症に関連する副作用が 23.3%（332/1427 例）に認められ、このう</p>

	<p>ち Grade3 以上が 9.7% (138/1427 例)、重篤例が 8.4% (120/1427 例) に認められた。死亡例は 8 例に認められた。1.0% 以上に認められた主な重篤な感染症は、肺炎 4.3% (62/1427 例) であった。また、带状疱疹の副作用は 1.1% (16/1427 例) に認められ、このうち Grade3 以上が 0.1% (1/1427 例) に認められ、重篤例は認められなかった。</p> <p>なお、带状疱疹は、プロテアソーム阻害剤における既知のリスクであるため、本剤の国内及び海外の臨床試験において、本剤による治療期間中は、带状疱疹の予防を目的として抗ウイルス薬の前投与を規定していた。</p>
	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 通常の医薬品安全性監視活動 ・ 追加の医薬品安全性監視活動 使用成績調査（重点調査項目として設定） <p>【選択理由】</p> <p>製造販売後における感染症の発現状況及び抗ウイルス薬の使用状況を把握するため。</p>
	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 通常のリスク最小化活動として、添付文書の「重大な副作用」の項及び患者向医薬品ガイドに記載して注意喚起する。 ・ 追加のリスク最小化活動 医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成、提供 <p>【選択理由】</p> <p>臨床試験における带状疱疹及び重篤な感染症の発現状況並びに抗ウイルス薬の使用状況を医療関係者に提供し、適正使用に関する理解を促すため。</p>
<p>可逆性後白質脳症症候群</p>	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <p>併合解析において、可逆性後白質脳症症候群に関連する副作用が 0.3% (4/1427 例) に認められ、このうち Grade3 以上が 0.2% (3/1427 例)、重篤例が 0.3% (4/1427 例) に認められた。</p> <p>実施中又は実施済みの国内外の全ての臨床試験及び海外の製造販売後の使用経験（2016 年 9 月 30 日データカットオフ）において、重篤な可逆性後白質脳症症候群に関連する副作用が 15 例に認められた。</p>
	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 通常の医薬品安全性監視活動 ・ 追加の医薬品安全性監視活動 使用成績調査（重点調査項目として設定） <p>【選択理由】</p>

<p>製造販売後における可逆性後白質脳症症候群の発現状況及び発現事象の特徴を把握するため。</p>
<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 通常のリスク最小化活動として添付文書の「重大な副作用」の項及び患者向医薬品ガイドに記載して注意喚起する。 ・ 追加のリスク最小化活動 医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成、提供 <p>【選択理由】</p> <p>臨床試験等の可逆性後白質脳症症候群に関する情報を医療関係者に提供し、適正使用に関する理解を促すため。</p>

重要な潜在的リスク	
消化管穿孔	
<p>重要な潜在的リスクとした理由：</p> <p>併合解析において、消化管穿孔に関連する副作用が 0.1%（1/1427 例）に認められ、このうち Grade3 以上が 0.1%（1/1427 例）、重篤例が 0.1%（1/1427 例）に認められた。</p> <p>実施中又は実施済みの国内外の全ての臨床試験及び海外の製造販売後の使用経験（2015 年 5 月 26 日データカットオフ）において、消化管穿孔が 28 例に認められた。死亡に至った消化管穿孔は 3 例に認められた。死亡に至った事象の内訳は、腸管穿孔 2 例及び大腸穿孔 1 例であり、うち腸管穿孔 1 例では、本剤との因果関係は否定できなかった。重篤な消化管穿孔は 24 例に認められた。重篤な事象の主な内訳は、腸管穿孔 6 例、憩室穿孔 5 例、大腸穿孔 3 例、及び胃穿孔 1 例であり、うち腸管穿孔 2 例、大腸穿孔及び憩室穿孔各 1 例では、本剤との因果関係は否定できなかった。</p>	
<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 通常 of 医薬品安全性監視活動 ・ 追加 of 医薬品安全性監視活動 使用成績調査（重点調査項目として設定） <p>【選択理由】</p> <p>製造販売後における消化管穿孔の発現状況及び発現事象の特徴を把握するため。</p>	
<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 通常のリスク最小化活動として添付文書の「重大な副作用」の項及び患者向医薬品ガイドに記載して注意喚起する。 <p>【選択理由】</p> <p>消化管穿孔に関する情報を医療従事者に提供し、適正使用に関する理解を促すため。</p>	

脳症	
	<p>重要な潜在的リスクとした理由：</p> <p>併合解析において、脳症は認められなかった。</p> <p>実施中又は実施済みの国内外の全ての臨床試験及び海外の製造販売後の使用経験（2016年9月30日データカットオフ）において、脳症は16例に認められた。死亡に至った脳症は2例に認められ、本剤との因果関係は否定できなかった。重篤な脳症は13例に認められ、事象の内訳は脳症7例、肝性脳症4例及び代謝性脳症2例であり、脳症4例、肝性脳症2例及び代謝性脳症1例では本剤との因果関係は否定できなかった。</p>
	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 通常の医薬品安全性監視活動 ・ 追加の医薬品安全性監視活動 <p>使用成績調査（重点調査項目として設定）</p> <p>【選択理由】</p> <p>製造販売後における脳症の発現状況及び発現事象の特徴を把握するため。</p>
	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 通常のリスク最小化活動として添付文書の「重大な副作用」の項及び患者向医薬品ガイドに記載して注意喚起する。 <p>【選択理由】</p> <p>脳症に関する情報を医療従事者に提供し、適正使用に関する理解を促すため。</p>

重要な不足情報
該当なし

1.2 有効性に関する検討事項

使用実態下での再発又は難治性の多発性骨髄腫患者における有効性	
	<p>有効性に関する検討事項とした理由：</p> <p>使用実態下における有効性を確認するため。</p>
	<p>有効性に関する調査・試験の名称：</p> <p>再発又は難治性の多発性骨髄腫患者における使用成績調査（全例調査）</p>
	<p>調査・試験の目的、内容及び手法の概要並びに選択理由：</p> <p>使用成績調査において、有効性に関する情報も収集する。</p>

2. 医薬品安全性監視計画の概要

通常の医薬品安全性監視活動	
通常の医薬品安全性監視活動の概要： 自発報告、文献・学会情報、外国措置報告、臨床試験及び製造販売後調査より報告される有害事象症例等の収集及び評価	
追加の医薬品安全性監視活動	
再発又は難治性の多発性骨髄腫患者における使用成績調査（全例調査）	
<p>【安全性検討事項】</p> <p>心障害（心不全、心筋梗塞、QT 延長、心膜炎、心嚢液貯留）、間質性肺疾患、肺高血圧症、高血圧・高血圧クリーゼ、急性腎障害、腫瘍崩壊症候群、Infusion reaction、出血、血液毒性、静脈血栓塞栓症、肝不全・肝機能障害、血栓性微小血管症、感染症、可逆性後白質脳症症候群、消化管穿孔、脳症</p> <p>【目的】</p> <p>日本人の再発又は難治性の多発性骨髄腫に対する本剤の使用実態下における安全性及び有効性を評価することを目的とする。</p> <p>【実施計画】</p> <p>実施期間：販売開始日から全例調査に係る承認条件の解除までの期間（2021年8月までを見込み）</p> <p>登録期間：</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ レナリドミド及びデキサメタゾン併用の場合として販売開始日から6カ月（見込み） ・ デキサメタゾン併用の場合として本用法・用量の一部変更承認取得から9カ月（見込み） <p>※：調査票の収集対象となる登録期間については、レナリドミド及びデキサメタゾン併用の場合は2016年11月30日で終了し、デキサメタゾン併用の場合は2018年2月4日で終了した。</p> <p>実施方法：</p> <p>本調査は本剤使用患者全例を対象とした中央登録方式にてプロスペクティブに実施する。</p> <p>観察期間：7サイクル開始直前まで</p> <p>重点調査項目：</p> <p>心障害（心不全、心筋梗塞、QT 延長、心膜炎、心嚢液貯留）、間質性肺疾患、肺高血圧症、高血圧・高血圧クリーゼ、腎障害、腫瘍崩壊症候群、Infusion reaction、出血、血液毒性、静脈血栓塞栓症、肝不全・肝機能障害、血栓性微小血管症、感染症、可逆性後白質脳症症候群、消化管穿孔、脳症</p> <p>予定患者数：</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ レナリドミド及びデキサメタゾン併用の場合として300例 ・ デキサメタゾン併用の場合として300例 	

	<p>【実施計画の根拠】</p> <p>予定患者数の設定根拠：</p> <p>国内第 I 相試験（ONO-7057-05）及び海外第 III 相試験（PX-171-009）において認められた重点調査項目に関連する有害事象の中で、有害事象の発現頻度の最も低いものは腫瘍崩壊症候群の 0.72%（3/418 例）であった。本事象を少なくとも 1 例収集するための検出力を 80%とした場合には 223 例となることから、調査予定患者数は、80%以上の検出力となる 300 例と設定した（300 例での検出力は 88.56%）。また、デキサメタゾン併用の患者についてもレナリドミド及びデキサメタゾン併用の患者と同数を収集することとし、調査予定症例数については全体で 600 例とした。なお、ONO-7057-05 試験、PX-171-009 試験、2011-003 試験において認められた重点調査項目に関連する有害事象の中で、有害事象の発現頻度の最も低いものは可逆性後白質脳症症候群の 0.23%（2/881 例）で、調査予定症例数を 600 例とした場合、本事象を少なくとも 1 例収集するための検出力は 74.88%である。</p> <p>観察期間の設定根拠：</p> <p>国内臨床試験（ONO-7057-05）及び海外臨床試験（PX-171-009 及び 2011-003）において本調査の重点調査項目に関連した事象の 76.41%（1519/1988 件）が本剤投与 7 サイクル未満までに発現しており、また、7 サイクル以上において発現した事象のうち、7 サイクル未満で発現を認めていない事象は 7.55%（150/1988 件）であったことから、7 サイクル開始直前までの観察期間において本薬の安全性の確認は可能であると考え、観察期間を本剤使用開始日から 7 サイクル開始直前までと設定した。</p> <p>【節目となる予定の時期及びその根拠】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・安全性定期報告時。安全性情報について包括的な検討を行うため。 ・最終報告作成時（全症例データ固定後）。最終のデータ固定が終了した段階で、安全性情報について最終的な検討を行うため。 <p>【当該医薬品安全性監視活動の結果に基づいて実施される可能性のある追加の措置及びその開始の決定基準】</p> <p>節目となる時期に、以下の内容を含めた医薬品リスク管理計画書（RMP）の見直しを行う。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・新たな安全性検討事項の有無も含めて、本使用成績調査の計画内容の変更要否について検討を行う。 ・新たな安全性検討事項に対する、リスク最小化策の策定要否について検討を行う。 ・現状の安全性検討事項に対する、リスク最小化活動の内容変更要否について検討を行う。
	再発又は難治性の多発性骨髄腫患者を対象とした製造販売後臨床試験（20160275）
	<p>【目的】</p> <p>再発又は難治性の多発性骨髄腫患者に対する本剤の有効性及び安全性の検討</p>

	<p>【実施計画】</p> <p>実施期間：ダラツムマブの本剤及びデキサメタゾン併用における用法及び用量の一変承認日～2022年9月</p> <p>症例数：23例（治験からの移行例のみ）</p> <p>【実施計画の根拠】</p> <p>20160275試験は、国際共同試験であり2022年9月まで継続される。よって、本剤の投与を受けた被験者の有効性及び安全性の検討を目的に、ダラツムマブが厚生労働省より本剤及びデキサメタゾン併用による用法及び用量の一変承認を取得した日より、治験から製造販売後臨床試験に切り替えて継続する。</p> <p>【節目となる予定の時期及びその根拠】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・安全性定期報告時。安全性情報について包括的な検討を行うため。 ・報告書作成時（試験終了時）。最終のデータ固定が終了した段階で、安全性情報について最終的な検討を行うため。 <p>【当該医薬品安全性監視活動の結果に基づいて実施される可能性のある追加の措置及びその開始の決定基準】</p> <p>節目となる時期に、必要に応じて医薬品リスク管理計画書（RMP）の見直しを行う。</p>
--	--

3. 有効性に関する調査・試験の計画の概要

再発又は難治性の多発性骨髄腫患者における使用成績調査（全例調査）	
	2. 医薬品安全性監視計画の概要の項を参照

4. リスク最小化計画の概要

通常のリスク最小化活動	
通常のリスク最小化活動の概要： 添付文書、患者向医薬品ガイドによる情報提供・注意喚起	
追加のリスク最小化活動	
医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成・提供	
<p>【安全性検討事項】</p> <p>心障害（心不全、心筋梗塞、QT 延長、心膜炎、心嚢液貯留）、間質性肺疾患、肺高血圧症、高血圧・高血圧クリーゼ、急性腎障害、腫瘍崩壊症候群、Infusion reaction、出血、血液毒性、静脈血栓塞栓症、肝不全・肝機能障害、血栓性微小血管症、感染症、可逆性後白質脳症症候群</p> <p>【目的】</p> <p>本剤の有効性及び安全性の包括的な情報、安全性検討事項の発現状況、早期検出と適切な診断・治療のための情報等を提供する。</p> <p>【具体的な方法】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 企業及び医薬品医療機器総合機構ホームページに掲載する。 ・ 納入時に MR が提供・説明を実施し、資材の活用を依頼する。 <p>【節目となる予定の時期及び実施した結果に基づき採択される可能性がある更なる措置】</p> <p>販売開始後毎月及び調査・試験結果が得られた時点において、資材配布状況、安全性検討事項の発現件数・販売量の推移を確認する。本結果から、リスク最小化策の更なる強化が必要と判断される場合、また新たな安全性検討事項が認められた場合あるいは新たな注意喚起や推奨事項が生じた場合には、資材の改訂、配布方法等の実施方法の改訂、追加の資材作成等を検討する。</p> <p>報告の予定時期：安全性定期報告時、再審査申請時</p>	

5. 医薬品安全性監視計画、有効性に関する調査・試験の計画及びリスク最小化計画の一覧

5.1 医薬品安全性監視計画の一覧

通常の医薬品安全性監視活動				
自発報告、文献・学会情報、外国措置報告、臨床試験及び製造販売後調査より報告される有害事象症例等の収集及び評価				
追加の医薬品安全性監視活動				
追加の医薬品安全性監視活動の名称	節目となる症例数／目標症例数	節目となる予定の時期	実施状況	報告書の作成予定日
市販直後調査（レナリドミド及びデキサメタゾン併用）	該当せず	販売開始6カ月後	終了	作成済（2017年4月提出）
再発又は難治性の多発性骨髄腫患者における使用成績調査（全例調査）	600例	安全性定期報告時及び最終報告作成時（全症例データ固定後）	実施中	最終報告時（全症例データ固定後） （2021年8月）
再発又は難治性の多発性骨髄腫患者を対象とした製造販売後臨床試験（ONO-7057-05）	26例／26例	安全性定期報告時及び報告書作成時（試験終了時）	終了	作成済（2018年4月提出）
再発又は難治性の多発性骨髄腫患者を対象とした製造販売後臨床試験（2011-003）	44例／44例	安全性定期報告時及び報告書作成時（試験終了時）	終了	作成済（2020年4月提出）
再発又は難治性の多発性骨髄腫患者を対象とした製造販売後臨床試験（20160275）	23例／23例	安全性定期報告時及び報告書作成時（試験終了時）	実施中	最終報告書作成時 （2022年9月予定）

5.2 有効性に関する調査・試験の計画一覧

有効性に関する調査・試験の名称	節目となる症例数／目標症例数	節目となる予定の時期	実施状況	報告書の作成予定日
再発又は難治性の多発性骨髄腫患者における使用成績調査（全例調査）	600例	安全性定期報告時及び最終報告作成時（全症例データ固定後）	実施中	最終報告時（全症例データ固定後） （2021年8月）

5.3 リスク最小化計画の一覧

通常のリスク最小化活動		
添付文書、患者向医薬品ガイドによる情報提供・注意喚起		
追加のリスク最小化活動		
追加のリスク最小化活動の名称	節目となる予定の時期	実施状況
市販直後調査による情報提供 (レナリドミド及びデキサメタ ゾン併用)	販売開始 6 カ月後	終了
医療従事者向け資材 (適正使用 ガイド) の作成と提供	安全性定期報告時 再審査申請時	実施中